



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 13 AVR. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété Industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

CUMENT DE PRIORITÉ

ÉSENTÉ OU TRANSMIS  
ONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 010801

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE LIEU <b>9 AVRIL 2003</b> <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0304388</b> DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>09 AVR. 2003</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  ARMENGAUD JEUNE CABINET LEPEUDRY 43, rue de la brèche aux Loups 75012 PARIS
<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> LFB 4199/2		

<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b> Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale	N° _____ Date _____ N° _____ Date _____
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale	<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____

<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)
Formulation stabilisante pour compositions d'immunoglobulines G sous forme liquide et sous forme lyophilisée.

<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>	Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»
--	---

<b>5 DEMANDEUR</b> (Cochez l'une des 2 cases) <input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale	LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES
Prénoms	
Forme juridique	Groupeement d'intérêt public
N° SIREN	1 8 0 0 3 6 1 4 7
Code APE-NAF	2 4 4 C
Domicile ou siège	Rue 3, Avenue des Tropiques Code postal et ville 91 19 4 0 LES ULIS Pays FRANCE
Nationalité	Française
N° de téléphone (facultatif)	01 69 82 70 10 N° de télécopie (facultatif)
Adresse électronique (facultatif)	
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU <b>9 AVRIL 2003</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0304388</b>		Réservé à l'INPI
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		LFB 4199/2
<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		ARMENGAUD JEUNE CABINET LEPEUDRY
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	43, rue de la Brèche aux Loups
	Code postal et ville	75 012 PARIS
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)		01 43 44 69 90
N° de télécopie (facultatif)		01 43 42 04 92
Adresse électronique (facultatif)		
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		
Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques		
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		
Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI
LEPEUDRY Thérèse - n° 92-1152		

L'invention concerne une formulation stabilisante, pharmaceutiquement acceptable, pour la stabilisation et la conservation de compositions d'immunoglobulines G (IgG) soit sous forme liquide, soit sous forme lyophilisée.

5 De nombreuses pathologies par exemple d'origine autoimmune sont actuellement traitées par des concentrés d'IgG ce qui a engendré une situation de pénurie en Europe et aux Etats Unis d'Amérique au cours de ces dernières années.

10 Il y a, à cet effet, un besoin grandissant de produire des concentrés d'IgG, habituellement conditionnés à des pH acides et injectables par voie intraveineuse, à partir par exemple de plasmas humains. Avec l'essor de ces besoins en IgG, la stabilisation de ces concentrés d'IgG injectables  
15 par voie intraveineuse (IgGIV) en vue de leur utilisation thérapeutique et de leur conservation soit sous forme liquide, soit sous forme lyophilisée, revêt un caractère fondamental.

A cet égard, on sait qu'il est nécessaire de stabiliser  
20 les IgGIV pour éviter notamment la formation d'agrégats (oligomères et polymères) susceptibles d'activer le système du complément avec des risques associés de réactions anaphylactiques. D'autres dégradations physicochimiques peuvent également intervenir au cours de la conservation des  
25 IgG comme, entre autres, l'oxydation et l'hydrolyse.

La stabilisation des formes lyophilisées ou liquides des IgG nécessite donc l'ajout de composés, classiquement choisis parmi les sucres et les acides aminés, afin d'obtenir non seulement des compositions d'IgG non dégradées  
30 appropriées à un usage thérapeutique mais également des compositions d'IgG présentant une stabilité accrue au stockage.

La stabilisation des formes lyophilisées de compositions protéiniques et notamment d'IgG, par l'ajout de stabilisants  
35 spécifiques, a fait l'objet de très nombreuses études. Celles citées dans les publications scientifiques de M.

Pikal, "Freeze-Drying of Proteins, Part 2 : Formulation Selection", Biopharm. 3(9); pp.26-30 (1990) et de Arakawa et al, Pharm. Res., 1991, 8(3), p. 285-291, montrent que l'ajout d'un excipient dans des compositions protéiniques avant lyophilisation, augmente la stabilité au cours de la lyophilisation et/ou la stabilité du produit lyophilisé lors du stockage.

Des compositions d'IgGIV lyophilisées sont disponibles dans le commerce, par exemple sous les noms de marques Polygam™ (American Red Cross), Gammar IV™ (Armour Pharmaceutical Company) et Venoglobulin™I (Alpha) contenant comme stabilisants du glucose à 2%, du saccharose à 5% et du D-mannitol à 2% respectivement. On constate, toutefois, que des stabilisants appropriés aux formes lyophilisées des IgGIV peuvent être totalement inefficaces pour des compositions d'IgGIV liquides.

Ainsi, les compositions d'IgGIV liquides, disponibles dans le commerce, comprennent des stabilisants spécifiques différents de ceux utilisés pour la forme lyophilisée correspondante. A titre d'exemple, les compositions liquides d'IgGIV contenant comme stabilisants du maltose à 10%, de la glycine de 0,16 à 0,24 M et du D-sorbitol à 5% sont respectivement connues sous les noms de marque Gamimune N™, Gamimune N™ 10% (Miles Inc.) et Venoglobulin™ (Alpha).

La nature différente des composés utilisés pour la stabilisation des compositions d'IgG sous forme liquide et sous forme lyophilisée, a amené certains auteurs à rechercher des stabilisants ou mélanges de stabilisants identiques permettant de conserver les compositions d'IgG sous les deux formes à la fois. A cet égard, des études récentes ont porté sur la stabilisation de compositions d'IgGIV, Vigam-S et Vigam Liquid (noms de marques de National Blood Authority, Angleterre) liquides et après lyophilisation (Vigam-S) comprenant un mélange identique de stabilisants à savoir l'albumine et le saccharose (K. Chidwick et al, Vox Sanguinis, 77, 204-209, 1999).

Toutefois, la solution Vigam Liquid est conditionnée à un pH acide (pH 5) ce qui présente l'inconvénient de transformer, par hydrolyse, le saccharose en sucres réducteurs (fructose et glucose) qui se condensent avec les résidus aminés de la lysine des IgG et de l'albumine pour donner une base de Schiff instable évoluant en des produits de Maillard (brunissement de la solution). Il n'est bien entendu pas satisfaisant d'utiliser des excipients qui évoluent au cours de la conservation des IgG car la maîtrise de la réaction n'est pas possible, une fois celle-ci initiée.

Par ailleurs, certains des stabilisants cités précédemment, comme le maltose ou le saccharose, ne peuvent être utilisés sans risques chez des sujets présentant des insuffisances rénales et/ou souffrant de diabète.

Afin de pallier les inconvénients précédents, la Demanderesse s'est attachée à la mise au point d'une formulation stabilisante unique répondant à l'objectif d'assurer la stabilisation des deux formes de conservation envisagées des IgG à la fois et de conserver, voire améliorer, l'efficacité thérapeutique de ces IgG.

Une telle formulation stabilisante présente notamment l'avantage de ne nécessiter la mise en oeuvre que d'une seule formulation ce qui facilite le contrôle des matières premières et entraîne une réduction des coûts de fabrication associés à des simplifications des schémas de production.

A cet effet, partant du constat que des sucres et des acides aminés sont utilisés comme stabilisants, la Demanderesse a montré, sur la base d'essais préliminaires, que certains d'entre eux apportaient à des compositions d'IgG liquides des propriétés protectrices contre les dénaturations thermique et par agitation provoquées mais avec des résultats variables quant à la nature du sucre et de l'acide aminé choisis et que, en outre, les effets de stabilisation d'un mélange, par exemple de deux constituants, ne pouvaient être déduits de l'effet de stabilisation obtenu par chaque constituant pris

individuellement. De plus, parmi les sucres essayés, certains d'entre eux n'étaient pas stables à des pH acides correspondant au milieu de conditionnement optimal des compositions d'IgG liquides.

5 Par ailleurs, les stabilisants retenus après les essais préliminaires ne permettaient pas de minimiser l'instabilité des compositions d'IgG liquides face à l'oxydation provoquée. La Demanderesse a alors ajouté un détergent non ionique tel que le Tween®80 ou le Triton® X 100 et obtenu  
10 des résultats satisfaisants.

L'invention concerne donc une formulation stabilisante pour compositions d'immunoglobulines G, caractérisée en ce qu'elle comprend un sucre alcoolique, la glycine et un détergent non ionique, et est appropriée à la stabilisation  
15 de compositions d'immunoglobulines G sous forme liquide et sous forme lyophilisée.

Dans le cadre de l'invention, les compositions d'IgG liquides signifient aussi bien des solutions aqueuses de concentrés d'IgG polyclonales, directement obtenues par  
20 fractionnement de plasma humain, que celles reconstituées dans un milieu aqueux approprié après lyophilisation des précédentes.

Parmi les sucres envisagés, les sucres alcooliques ont été choisis par la Demanderesse sur des critères de  
25 stabilité à des pH acides de conditionnement des compositions d'IgG, ce qui évite des réactions de Maillard sur les immunoglobulines G, et sur des critères relatifs à leur action stabilisante uniquement de compositions liquides d'IgG ou bien de celles lyophilisées. En effet, on a observé  
30 qu'un sucre alcoolique donné utilisé comme seul stabilisant ne pouvait correspondre qu'à une forme liquide.

Parmi les sucres alcooliques, celui qui est utilisé de préférence selon l'invention est le mannitol.

Les concentrations en mannitol sont avantageusement  
35 comprises entre 30 g/l et 50 g/l.

La glycine, présente dans la formulation stabilisante de

l'invention à des teneurs comprises entre 7 g/l et 10 g/l, est connue pour être appropriée à la stabilisation de compositions d'IgG mais sous forme liquide uniquement.

5 L'addition d'un détergent non ionique a, par synergie, amélioré, de façon surprenante, l'effet protecteur de la formulation. Les détergents non ioniques appropriés sont avantageusement choisis dans le groupe constitué par le Tween®80 (polyoxyéthylènesorbitanne-monooléate), le Tween®20 (polyoxyéthylènesorbitanne-monolaurate), le 10 Triton® X 100 (octoxinol 10) et le Pluronic®F68 (polyéthylènenopolypropylène glycols). De préférence, le Tween®80 et le Triton® X100 ont été utilisés. La concentration du détergent dans la formulation est comprise de préférence entre 20 et 50 ppm.

15 La formulation stabilisante de l'invention comprenant un sucre alcoolique, la glycine et un détergent non ionique, présente donc l'avantage d'offrir, par une action synergique des excipients choisis, une stabilisation simultanée des compositions d'IgG lyophilisées et non lyophilisées.

20 L'invention concerne également les compositions d'IgG sous forme liquide et/ou sous forme lyophilisée comprenant la formulation stabilisante de l'invention.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

25

Exemple 1 : Elaboration de la formulation stabilisante.

On utilise comme composition d'IgG, un concentré obtenu selon la méthode développée par la Demanderesse dans la demande de brevet internationale WO 02/092632. Ce concentré, 30 contenant environ 50 g/l d'IgG, est ajusté à un pH compris entre 4,6 et 4,8 et est soumis à un traitement thermique de 2 heures à 56°C pour éliminer des impuretés thermolabiles.

A ce concentré d'IgG, on ajoute le mannitol, la glycine et le Tween®80 ou le Triton® X100, seuls ou en mélange, 35 (solutions test) dans les concentrations précisées au Tableau 1.



Tableau 1 : Caractéristiques des solutions test

solution test	Mannitol (50 g/l)	Glycine (10 g/l)	Détergent (50 ppm)
A (Témoin)	0	0	0
B	1	0	0
C	0	1	0
D	1	1	0
E	0	0	1 (Triton® X100)
F	0	0	1 (Tween®80)
G	1	0	1 (Triton® X100)
H	1	0	1 (Tween®80)
I	1	1	1 (Triton® X100)
J	1	1	1 (Tween®80)

5 0 : Absence du composé considéré

1 : Présence du composé considéré

Les solutions test sont ensuite soumises à différents essais de stress thermique, d'agitation et d'oxydation afin de déterminer leur degré de dénaturation par l'observation de la présence éventuelle de résidus (particules, agrégats).

10 Le stress thermique est effectué selon la publication de P. Fernandes et al, Vox Sanguinis, 1980,39, p. 101-112. En résumé, des échantillons de 5 ml de solution test sont placés dans des flacons en verre serti de 10 ml et sont ensuite chauffés au bain-marie à 57°C pendant 4 heures. L'influence du chauffage sur les solutions test est déterminée par mesure de la différence de turbidité après et avant le stress thermique. Plus les valeurs de turbidité mesurées sont faibles plus les solutions d'IgG sont stables face au stress thermique appliqué.

20 Les essais de stress d'agitation sont effectués comme décrit dans la publication de H. Levine et al, Journal of Parental Science & technology, 1991, vol. 45, n°3, p. 160-165. Ainsi, on place des échantillons de 5 ml de solution

test dans des tubes en verre serti de 10 ml protégés de la lumière, puis chaque tube est mis en position couchée sur un agitateur IKA Vibrax VXR (provenant de chez Fisher Scientific, France), et est ensuite agité à 150 tours par minute pendant 18 heures à température ambiante. Les résultats du stress d'agitation sont déterminés par comparaison des aspects visuels des solutions test avant et après le stress appliqué. A cet effet, on définit une échelle de valeurs arbitraires suivantes :

0,25 : solution limpide avec une ou deux particules en suspension ;

0,50 : solution limpide avec quelques fines particules en suspension ;

0,75 : solution limpide avec un peu plus de particules en suspension que pour celle à 0,50 ;

2,0 : aspect visuel légèrement modifié avec plus de particules en suspension ;

5,0 : nombreux filaments ou particules en suspension ;

10,0 : particules plus grosses et agrégats, voire coagulats.

Le stress d'oxydation est réalisé sur des échantillons de 5 ml de solution test placés dans des flacons en verre de 10 ml. La surface du liquide est mise en présence d'une atmosphère riche en oxygène ( $O_2 > 21\%$ ) pendant 3 à 4 s. Après bouchage et agitation des flacons, ceux-ci sont refroidis à une température de 5°C pendant 15 minutes. Les résultats sont déterminés par comparaison des aspects visuels des solutions test avant et après le stress d'oxydation appliqué. Les résultats peuvent être chiffrés selon une échelle de valeurs identique à celle définie pour le stress d'agitation.

Les différents résultats de mesure obtenus après l'application des différents stress précédents, sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2

Solution test	Turbidité (NTU*)	Avant stress	Après stress d'agitation	Après stress d'oxydation
A	0,73	0,5	5,0	2,0
B	0,21	0,5	3,5	2,0
C	0,63	0,5	0,5	3,5
D	0,42	0,25	10,0	2,0
E	0,84	0,5	1,25	1,25
F	0,36	0,5	1,25	2,0
G	0,45	0,25	0,75	0,5
H	0,16	0,25	0,5	1,25
I	0,41	0,25	0,5	0,75
J	0,39	0,25	0,5	1,25

\*NTU : Normalized Turbidity Units

5 Les résultats obtenus montrent tout d'abord que l'ajout  
d'un seul stabilisant à une solution de concentré d'IgG  
(solutions B, C, E, F), par rapport à la solution témoin A  
ne comportant pas de stabilisant, permet d'améliorer la  
protection contre deux des trois stress appliqués. Par  
10 ailleurs, la présence conjointe de mannitol et de glycine  
(solution D) n'est pas souhaitable, les résultats du stress  
d'agitation étant nettement inférieurs à ceux obtenus avec  
le mannitol et la glycine seuls (solutions B ou C) ou même  
par rapport à la solution témoin A. Ce résultat indique  
15 l'importance du choix des constituants pour l'élaboration de  
la formulation stabilisante selon l'invention qui ne peut,  
par conséquent, être déduit seulement des effets des  
stabilisants pris individuellement. En revanche, les essais  
menés sur les solutions test montrent que les formulations  
20 spécifiques des stabilisants considérés I et J offrent une  
protection très satisfaisante contre la dénaturation liée  
aux trois stress appliqués par rapport à la solution témoin  
A ne comportant pas de stabilisant. Les solutions test G et  
H contenant les formulations stabilisantes qui ne sont pas

selon l'invention, donnent toutefois également des résultats satisfaisants à ce stade.

Exemple 2

5        Afin de déterminer d'une façon quantitative le taux de polymères et notamment de dimères présents dans les solutions test G, H, I et J ayant subi le stress d'agitation selon l'Exemple 1, celles-ci sont soumises à une chromatographie d'exclusion stérique selon le mode  
10      opératoire décrit dans la Méthode de la Pharmacopée Européenne (Pharmacopée Européenne, quatrième édition, chap. "Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse", Méthode 2.2.29).  
15      Le tableau 3 présente les pourcentages de dimères et polymères obtenus.

Tableau 3

Solution test	Dimères (%)	Polymères (%)
G	5,90	3,30
H	7,11	3,37
I	4,98	2,17
J	3,50	1,80

20        Les pourcentages les plus faibles de polymères sont obtenus avec les solutions test I et J. Ces résultats confirment que les formulations spécifiques des stabilisants considérés I et J offrent une protection très satisfaisante contre la dénaturation liée au stress d'agitation appliqué,  
25      tel que décrit dans l'Exemple 1.

Après sélection des formules I et J, seule la solution test J est retenue pour l'exemple qui suit, car elle contient un détergent non ionique pharmaceutiquement  
30      acceptable, à savoir le Tween®80.

Exemple 3

La solution J sous forme liquide (dénommée ci-après "IgG liquides") est soumise à des essais de stabilité en fonction de la durée de stockage dans des conditions usuelles de température (4°C). On procède à des essais identiques pour la solution J lyophilisée (durée de lyophilisation de  $45 \pm 3$  h), dénommée ci-après "IgG lyophilisées". Ces essais de stabilité sont effectués sur les solutions J liquides, reconstituées le cas échéant avec de l'eau pour préparation injectable. Ils consistent en le suivi sur une période de temps de 24 mois, de l'évolution des quatre paramètres définis ci-après, dont trois sont déterminés en référence aux méthodes indiquées dans la Pharmacopée Européenne, quatrième édition, chap. "Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse":

(a) Evolution du taux de dimères déterminé par chromatographie d'exclusion stérique (Méthode 2.2.29),

(b) Evolution de l'activité anticomplémentaire (Méthode 2.6.17), et

(c) Evolution du titre d'anticorps spécifiques contre le virus de l'hépatite B, anti HBs (Méthode 2.7.1).

Le quatrième paramètre (d) définit l'évolution des taux d'IgG3 par un dosage néphélométrique connu par l'homme du métier, en présence d'anti IgG3 spécifiques (DADE-Behring : kit anti IgG3).

Les mesures sont effectuées respectivement après une période de stockage de 12 mois et de 24 mois suivant la préparation de la solution J liquide ( $t_0$ ).

Les résultats de mesures obtenus pour chaque essai sont présentés dans les Tableaux qui suivent et les valeurs données représentent les valeurs moyennes de trois essais.

(a) Taux de dimères : Tableau 4

	t <sub>0</sub> (%)	t <sub>12</sub> mois (%)	t <sub>24</sub> mois (%)
IgG liquides	3,2 ± 0	5,0 ± 1,0	5,5 ± 1,1
IgG lyophilisées	3,2 ± 0	3,5 ± 0,7	5,0 ± 1,0

5 L'augmentation du taux de dimères au cours du temps de stockage reste dans les limites de la précision des essais et n'est pas suffisamment significative pour que l'on puisse constater une dégradation quantitative des compositions considérées.

(b) Activité anticomplémentaire : Tableau 5

10

	t <sub>0</sub> (%)	t <sub>12</sub> mois (%)	t <sub>24</sub> mois (%)
IgG liquides	35 ± 0	30 ± 6	28 ± 5
IgG lyophilisées	31 ± 0	31 ± 4	31 ± 7

On observe une légère baisse de l'activité anticomplémentaire pour les compositions d'IgG liquides tandis celle relative aux IgG lyophilisées n'évolue pas. 15 Cette diminution n'a pas de signification clinique; seule une augmentation de cette activité serait défavorable en termes d'utilisation.

(c) Dosage anti HBs : Tableau 6

20

	t <sub>0</sub> (UI/ml)	t <sub>12</sub> mois (UI/ml)	t <sub>24</sub> mois (UI/ml)
IgG liquides	12,0 ± 0	11,5 ± 2,5	11,0 ± 2,0
IgG lyophilisées	10,0 ± 0	10,0 ± 2,2	10,5 ± 2,4

Bien qu'une très légère baisse semble se produire dans la composition d'IgG liquides, on n'observe aucune variation importante notamment pour les IgG lyophilisées. 25

(d) Taux d'IgG3 : Tableau 7

	$t_0$ (g/l)	$t_{12 \text{ mois}}$ (g/l)	$t_{24 \text{ mois}}$ (g/l)
IgG liquides	1,1	$1,0 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$
IgG lyophilisées	1,1	$0,9 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$

5 Les variations observées s'inscrivent dans la marge d'incertitude des valeurs des taux d'IgG3. Elles ne sont donc pas significatives.

10 Les quatre paramètres analysés ci-dessus démontrent que la formulation de la présente invention est particulièrement appropriée à la stabilisation de compositions d'IgG soit sous forme liquide, soit sous forme lyophilisée pendant 24 mois à une température de 4°C sans évolution notable de celles-ci, qui traduirait, dans le cas contraire, une dégradation du produit et ainsi ne permettrait pas leur utilisation clinique.

15

### Revendications

- 5 1. Formulation stabilisante pour compositions d'immunoglobulines G, caractérisée en ce qu'elle comprend un sucre alcoolique, la glycine et un détergent non ionique, et est appropriée à la stabilisation de compositions d'immunoglobulines G sous forme liquide et sous forme lyophilisée.
- 10 2. Formulation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le sucre alcoolique est le mannitol.
3. Formulation selon la revendication 2, caractérisée en ce que la concentration de mannitol est comprise entre 30 g/l et 50 g/l.
- 15 4. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la concentration de glycine est comprise entre 7 g/l et 10 g/l.
5. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la concentration de détergent non ionique est comprise entre 20 et 50 ppm.
- 20 6. Composition d'immunoglobulines G sous forme liquide ou sous forme lyophilisée comprenant la formulation stabilisante selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1../1..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

**Vos références pour ce dossier (facultatif)**

LFB 4199/2

**N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL**

0306388

**TITRE DE L'INVENTION** (200 caractères ou espaces maximum)

Formulation stabilisante pour compositions d'immunoglobulines G sous forme liquide et sous forme lyophilisée.

**LE(S) DEMANDEUR(S) :**

LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES  
3, Avenue des Tropiques  
ZA de Courtaboeuf  
91940 LES ULIS

**DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :**

**1** Nom

BARDAT

Prénoms

Annie

Adresse

Rue

3, Allée Diziaux

Code postal et ville

19 114 17 10 LIMOURS, France

Société d'appartenance (facultatif)

**2** Nom

BEGIN

Prénoms

Edith

Adresse

Rue

7, Résidence de Vaucouleur

Code postal et ville

19 119 14 10 LES ULIS, France

Société d'appartenance (facultatif)

**3** Nom

Prénoms

Adresse

Rue

Code postal et ville

Société d'appartenance (facultatif)

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

**DATE ET SIGNATURE(S)**  
**DU (DES) DEMANDEUR(S)**  
**OU DU MANDATAIRE**  
(Nom et qualité du signataire)

PARIS le 9 avril 2003

ARMENGAUD Jeanne  
GARNET LEPÉUDRY  
43, rue de la Brèche aux loups  
75012 PARIS

**LEPEUDRY Thérèse - n° 92-1152**

PCT/FR2004/000871

